

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
23 juin 2005 (23.06.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/056551 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 417/12

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/003147

(22) Date de dépôt international :
8 décembre 2004 (08.12.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0314368 9 décembre 2003 (09.12.2003) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : SO-
CIE TE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'AP-
PLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR];
Société par Actions Simplifiée, 42, rue du Docteur Blanche,
F-75016 Paris (FR).

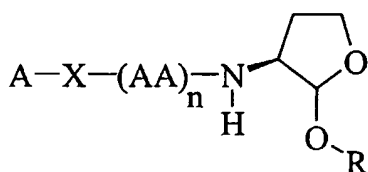
(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : AUVIN,
Serge [FR/FR]; 6, Mail du Manoir, F-91120 Palaiseau
(FR). CHABRIER DE LASSAUNIERE, Pierre, Etienne
[FR/FR]; 134, quai Louis Blériot, F-75016 Paris (FR).

(74) Mandataire : BOURGOUIN, André; IPSEN -
S.C.R.A.S., Direction de la Propriété Intellectuelle,
24, rue Erlanger, F-75781 Paris Cedex 16 (FR).

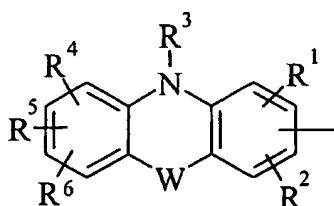
[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL 2-HYDROXYTETRAHYDROFURANE DERIVATIVES AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DU 2-HYDROXYTETRAHYDROFURANNE ET LEUR APPLICATION A TITRE DE ME-
DICAMENTS



(I)



A

(57) Abstract: The invention relates to 2-hydroxytetrahydro-
furane derivatives having general formula (I) wherein A repre-
sents the radical (II) wherein R¹, R², R⁴, R⁵ and R⁶ individually
represent H, a halogen atom, OH, alkyl or alkoxy, R³ repre-
sents H, alkyl or -COR¹⁰, R¹⁰ represents H, alkyl or alkoxy, and
W represents a CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S- or -NR¹¹ bond
wherein R¹¹ represents H or alkyl; X represents CO-, -Y-CO-,
-O-Y-CO- or -NR¹²-Y-CO-, Y represents an alkylene radical
or a haloalkylene radical, R¹² represents H, alkyl or -COR¹³,
R¹³ represents H, alkyl, haloalkyl or alkoxy, AA represents,
each time when it occurs, a natural amino acid or not; n repre-
sents 2 or 3; and R represents H, alkyl or -CO-R¹⁹, R¹⁹ repre-
sents alkyl. Said compounds inhibit calpains and / or trap reac-
tive forms of oxygen and can be used to prepare a medicament
used to treat inflammatory diseases and immunological dis-
eases, cardiovascular diseases and cerebro-vascular diseases,
disorders of the central or peripheral nervous system, osteo-
porosis, muscular dystrophy, proliferative diseases, cataracts,
rejection reactions following organ transplants and viral and
auto-immune diseases.

(57) Abrégé: L'invention concerne des dérivés du 2-hydroxy-
tétrahydrofuranne répondant à la formule générale (I) dans laquelle A représente le radical (II) dans lequel R¹, R², R⁴, R⁵ et R⁶ re-
présentent (notamment), indépendamment, H, un atome halogène, OH, alkyle ou alkoxy, R³ représente H, alkyle ou -COR¹⁰, R¹⁰
représentant H, alkyle ou alkoxy, et W représente une liaison, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S- ou -NR¹¹- dans lequel R¹¹ représente H
ou alkyle; X représente -CO-, -Y-CO-, -O-Y-CO- ou -NR¹²-Y-CO-, Y représente un radical alkylène ou haloalkylène, R¹² représente
H, alkyle ou -COR¹³, R¹³ représente H, alkyle, haloalkyle ou alkoxy, AA représente, à chaque fois qu'il intervient, un aminoacide
naturel ou non; n représente 2 ou 3; et enfin R représente H, alkyle ou -CO-R¹⁹, R¹⁹ représentant alkyle. Ces composés présentent
une activité inhibitrice des calpaïnes et / ou une activité piègeuse des formes réactives de l'oxygène et peuvent être utilisés pour
préparer un médicament destiné à traiter les maladies inflammatoires et immunologiques, les maladies cardio-vasculaires et céré-
bro-vasculaires, les troubles du système nerveux central ou périphérique, l'ostéoporose, les

[Suite sur la page suivante]

WO 2005/056551 A2



(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

Nouveaux dérivés du 2-hydroxytétrahydrofuranne **et leur application à titre de médicaments**

La présente invention concerne de nouveaux dérivés du 2-hydroxytétrahydrofuranne présentant une activité inhibitrice des calpaïnes et / ou une activité piègeuse des formes réactives de l'oxygène (ROS pour "reactive oxygen species "). L'invention concerne également leurs méthodes de préparation, les préparations pharmaceutiques les
5 contenant et leur utilisation à des fins thérapeutiques, en particulier en tant qu'inhibiteurs de calpaïnes et piègeurs de formes réactives de l'oxygène de manière sélective ou non.

Compte tenu du rôle potentiel des calpaïnes et des ROS en physiopathologie, les nouveaux dérivés selon l'invention peuvent produire des effets bénéfiques ou favorables
10 dans le traitement de pathologies où ces enzymes et / ou ces espèces radicalaires sont impliquées, et notamment :

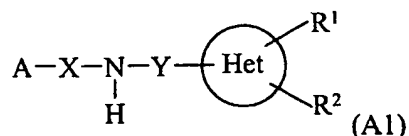
- les maladies inflammatoires et immunologiques comme par exemple l'arthrite rhumatoïde, les pancréatites, la sclérose en plaques, les inflammations du système gastro-intestinal (colite ulcéreuse ou non, maladie de Crohn),
- 15 - les maladies cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires comprenant par exemple l'hypertension artérielle, le choc septique, les infarctus cardiaques ou cérébraux d'origine ischémique ou hémorragique, les ischémies ainsi que les troubles liés à l'agrégation plaquettaire,
- les troubles du système nerveux central ou périphérique comme par exemple les
20 maladies neurodégénératives où l'on peut notamment citer les traumatismes cérébraux ou de la moelle épinière, l'hémorragie sub arachnoïde, l'épilepsie, le vieillissement, les démences séniles, y compris la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la maladie de Parkinson, les neuropathies périphériques,
- la perte d'audition,
- 25 - l'ostéoporose,
- les dystrophies musculaires,
- les maladies prolifératives comme par exemple l'athérosclérose ou la resténose,
- la cataracte,

- les transplantations d'organes,
- les maladies auto-immunes et virales comme par exemple le lupus, le sida, les infections parasitaires et virales, le diabète et ses complications, la sclérose en plaques,
- 5 - le cancer,
- toutes les pathologies caractérisées par une production excessive des ROS et / ou une activation des calpaïnes.

Dans l'ensemble de ces pathologies, il existe des évidences expérimentales démontrant l'implication des ROS (Free Radic. Biol. Med. (1996) 20, 675-705 ; Antioxid. Health. Dis. (1997) 4 (Handbook of Synthetic Antioxidants), 1-52) ainsi que l'implication des calpaïnes (Trends Pharmacol. Sci. (1994) 15, 412419 ; Drug News Perspect (1999) 12, 73-82). A titre d'exemple, les lésions cérébrales associées à l'infarctus cérébral ou au traumatisme crânien expérimental sont réduites par des agents antioxydants (Acta. Physiol. Scand. (1994) 152, 349-350 ; J. Cereb. Blood Flow Metabol. (1995) 15, 948-952 ; J Pharmacol Exp Ther (1997) 2, 895-904) ainsi que par des inhibiteurs de calpaïnes (Proc Natl Acad Sci U S A (1996) 93, 3428-33 ; Stroke, (1998) 29, 152-158; Stroke (1994) 25, 2265-2270).

La demanderesse avait déjà décrit dans la demande de brevet PCT WO 01/32654 des composés hétérocycliques présentant à la fois une activité inhibitrice des calpaïnes et une activité de piégeage des formes réactives de l'oxygène.

Lesdits composés hétérocycliques de ladite demande de brevet répondent à la formule générale (A1)



dans laquelle

R^1 représente un atome d'hydrogène, un radical $-\text{OR}^3$, $-\text{SR}^3$, oxo ou un acétal cyclique,

25 dans lequel R^3 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, arylalkyle, hétérocycloalkylcarbonyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

dans lesquels les radicaux alkyle, aryle ou hétérocycloalkyle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : alkyle, OH, alkoxy, nitro, cyano, halogène ou $-NR^4R^5$;

5 R^4 et R^5 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^4 et R^5 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

R^2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aryle ou aralkyle, le groupement aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : $-OR^6$, $-NR^7R^8$, halogène, cyano, nitro ou alkyle,

10 dans lequel R^6 , R^7 et R^8 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aryle, aralkyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle ;

A représente notamment un radical phénothiazinyle éventuellement substitué ;

X représente $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-D-CO-$,
 15 $-CO-N(R^{45})-D-CO-$, $-CO-D-CO-$, $-CH=CH-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-(CH_2)_n-CO-$,
 $-N(R^{45})-CO-C(R^{46}R^{47})-CO-$, $-O-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-NH-C(R^{46}R^{47})-CO-$,
 $-CO-N(R^{45})-C(R^{46}R^{47})-CO-$, $-S-(CH_2)_n-CO-$ ou $-Z-CO-$;

D représente un radical phénylène éventuellement substitué ;

Z représente un hétérocycle,

R^{45} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

20 R^{46} et R^{47} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aryle ou aralkyle dont les groupements alkyle et aryle sont éventuellement substitués ;

R^{48} et R^{49} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{50}$, ou bien R^{48} et R^{49} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

25 R^{50} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $-NR^{51}R^{52}$,

R^{51} et R^{52} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{51} et R^{52} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle éventuellement substitué ;

n étant un entier compris entre 0 et 6 ;

Y représente $-(CH_2)_p-$, $-C(R^{53}R^{54})-(CH_2)_p-$, $-C(R^{53}R^{54})-CO-$;

R^{53} et R^{54} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical aralkyle dont le groupement aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : le groupe OH, halogène,
 5 nitro, alkyle, alkoxy, $-NR^{55}R^{56}$,

R^{55} et R^{56} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{57}$, ou bien R^{55} et R^{56} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle éventuellement substitué,

R^{57} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $-NR^{58}R^{59}$,

10 R^{58} et R^{59} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{58} et R^{59} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué ;

p étant un entier compris entre 0 et 6 ;

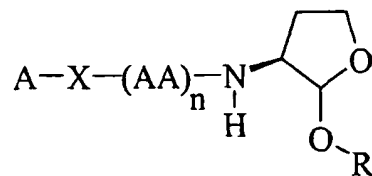
Het représente un hétérocycle,

15 ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits composés de formule générale (A1),

à l'exclusion des composés de formule (A1) dans laquelle lorsque Het représente tétrahydrofuranne ou tétrahydropyranne, R^1 le radical OR^3 avec R^3 représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, arylalkyle, hétérocycloalkylcarbonyle dont le
 20 radical hétérocycloalkyle est branché par un atome de carbone, alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle, R^2 un hydrogène et Y le radical $-(CH_2)_p-$ avec $p = 0$, alors X ne représente pas $-CO-N(R^{45})-C(R^{46}R^{47})-CO-$ avec $R^{45} = R^{46} = H$.

La demanderesse a à présent constaté de façon surprenante que les composés de formule générale (I) décrits ci-après présentent à la fois une activité inhibitrice des calpaïnes et
 25 une activité de piégeage des formes réactives de l'oxygène tout en possédant des propriétés améliorées en termes de pénétration cellulaire.

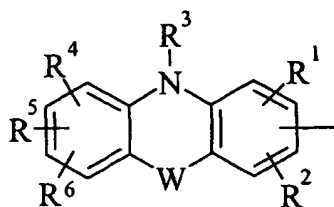
La présente invention a donc pour objet des composés de formule générale (I)



(I)

dans laquelle :

A représente le radical



dans lequel

- 5 R^1, R^2, R^4, R^5 et R^6 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un atome halogène, le groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR^7R^8 , R^7 et R^8 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^9$,

R^9 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy,

- 10 R^3 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{10}$, R^{10} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy, et W représente une liaison ou un radical $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$ ou $-NR^{11}-$ dans lequel R^{11} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

X représente $-CO-$, $-Y-CO-$, $-O-Y-CO-$ ou $-NR^{12}-Y-CO-$,

- 15 Y représente un radical alkylène ou haloalkylène, R^{12} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{13}$, R^{13} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy,

- AA représente, à chaque fois qu'il intervient, un aminoacide naturel, un aminoacide naturel dont la chaîne latérale qui porte une fonction chimique réactive (telle qu'acide carboxylique, amine, alcool ou thiol) est protégée sous forme d'ester d'alkyle ou d'aralkyle (pour les fonctions acide), de carbamate d'alkyle, d'aralkyle ou bien de carboxamide d'alkyle ou d'aralkyle (pour les fonctions amine), sous forme d'éther d'alkyle ou d'aralkyle ou de thioéther d'alkyle ou d'aralkyle ou bien sous forme d'ester
- 20

- d'alkyle ou d'aralkyle (pour les fonctions alcool et thiol) ou enfin un aminoacide de formule générale $-NR^{14}-(CH_2)_p-CR^{15}R^{16}-CO-$ dans laquelle p représente 0 ou 1, R^{14} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R^{15} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R^{16} un atome d'hydrogène, un radical alkyle, haloalkyle, phényle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle ou alkényle, ou bien R^{15} et R^{16} formant avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés un carbocycle saturé de 3 à 7 atomes de carbone (et de préférence de 3 à 6 atomes de carbone), un groupe $-(AA)_2-$ pouvant aussi représenter un carbapeptide de formule générale $-NR^{17}-(CH_2)_3-CH(R^{18})-CO-$ dans laquelle R^{17} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R^{18} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ; n représente 2 ou 3 ; et enfin R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou $-CO-R^{19}$ dans lequel R^{19} représente un radical alkyle (et en particulier méthyle) ; ou les sels de tels composés.

- Par alkyle ou alkylène, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle ou alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 12 atomes de carbone, et de préférence de 1 à 6 atomes de carbone. Par haloalkyle ou haloalkylène, on entend un radical alkyle ou alkylène dont l'un au moins des atomes d'hydrogène est substitué par un atome halogène. Par alkényle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkényle linéaire ou ramifié comptant de 2 à 12 atomes de carbone, et de préférence de 2 à 6 atomes de carbone. Par cycloalkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical cycloalkyle comptant de 3 à 7 atomes de carbone. Par alkoxy, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkoxy dont la chaîne carbonée est linéaire ou ramifiée et compte de 1 à 6 atomes de carbone. Par aryle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical aryle carbocyclique. Par aryle carbocyclique, on entend un radical aryle carbocyclique comptant de 1 à 3 cycles fusionnés. Enfin, par atome halogène, on entend un atome choisi parmi les atomes de fluor, de chlore, de brome et d'iode.
- Par les radicaux aralkyle et cycloalkylalkyle, on entend respectivement les radicaux aralkyle et cycloalkylalkyle dont les radicaux alkyle, aryle et cycloalkyle qui les composent ont les significations indiquées précédemment.

- Par acide aminé naturel, on entend la valine (Val), la leucine (Leu), l'isoleucine (Ile), la méthionine (Met), la phénylalanine (Phe), l'asparagine (Asn), l'acide glutamique (Glu), la glutamine (Gln), l'histidine (His), la lysine (Lys), l'arginine (Arg), l'acide aspartique

(Asp), la glycine (Gly), l'alanine (Ala), la sérine (Ser), la thréonine (Thr), la tyrosine (Tyr), le tryptophane (Trp), la cystéine (Cys) ou la proline (Pro).

Par alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend en particulier les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et
 5 tert-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle. Par cycloalkyle comptant de 3 à 7 atomes de carbone, on entend en particulier un radical cyclohexyle. Par aryle carbocyclique, on entend notamment les radicaux phényle, naphtyle et phénantryle, de préférence les radicaux phényle et naphtyle et plus préférentiellement le radical phényle. Par haloalkyle, on entend en particulier le radical $-CF_3$. Enfin, par haloalkylène, on
 10 entend notamment le radical $-CF_2-$.

Des exemples de fonctions protégées portées par des chaînes latérales d'acides aminés naturels comprennent notamment :

- des fonctions acide protégées sous forme d'ester de méthyle, d'éthyle, de *tert*-butyle ou de benzyle ;
- 15 - des fonctions amine protégées sous forme de carbamate de *tert*-butyle ou de benzyle, d'acétamide ;
- des fonctions alcool protégées sous forme d'éther de *tert*-butyle, de benzyle ou de pyrane ou encore sous forme d'acétyle ; et
- des fonctions thiol protégées sous forme de thioéthers de méthyle ou sous forme de
 20 thioesters de méthyle.

De préférence, les composés de l'invention seront tels qu'ils posséderont au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- ❖ R^1 , R^2 , R^4 , R^5 et R^6 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un atome halogène ou un radical alkyle, alkoxy ou NR^7R^8 ;
- 25 ❖ R^3 représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou un radical $-COR^9$ dans lequel R^9 représente un radical méthyle ou *tert*-butoxy ;
- ❖ W représente une liaison ou un radical $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$ ou $-S-$;
- ❖ X représente $-CO-$, $-Y-CO-$ ou $-O-Y-CO-$;
- ❖ $-(AA)_n-$ contient des acides aminés choisis indépendamment parmi le groupe
 30 constitué par les acides aminés naturels, la 3-méthylvaline, la norvaline, la phénylglycine, la vinylglycine et l'acide 2-aminobutyrique ;
- ❖ n représente 2 ;

❖ R représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

Plus préférentiellement, les composés de l'invention seront tels qu'ils posséderont au moins l'une des caractéristiques suivantes :

❖ R^1 , R^2 , R^4 , R^5 et R^6 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy (et, plus préférentiellement encore, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 et R^6 sont tous des atomes d'hydrogène) ;

❖ R^3 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle (et, plus préférentiellement encore, un atome d'hydrogène) ;

❖ W représente -S- ;

❖ X représente -Y-CO- ou -O-Y-CO- ;

❖ $-(AA)_n$ - représente un groupe $-(AA^2)-(AA^1)-$ tel que AA^1 représente Leu et AA^2 représente un aminoacide choisi parmi le groupe constitué par les aminoacides naturels, la 3-méthylvaline, la norvaline, la phénylglycine, la vinylglycine et l'acide 2-aminobutyrique (et, plus préférentiellement encore, un groupe $-(AA^2)-(AA^1)-$ tel que AA^1 représente Leu et AA^2 représente un aminoacide choisi parmi le groupe constitué par Leu, Lys, Val, la 3-méthylvaline, la norvaline, la phénylglycine, la vinylglycine et l'acide 2-aminobutyrique) ;

❖ R représente un atome d'hydrogène.

En particulier, l'invention concerne un composé de formule générale (I) choisi parmi les composés suivants :

- *N*-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)-L-leucyl-L-leucyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;

- *N*-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)-L-leucyl-L-leucyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;

- *N*-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)glycyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;

- *N*-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)leucyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;

- *N'*-[(benzyloxy)carbonyl]-*N*²-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)lysyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;

- 1-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)-L-prolyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;

- *N*-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)glycyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N*-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)leucyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- 5 - *N*⁶-[(benzyloxy)carbonyl]-*N*²-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)lysyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- 1-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)-L-prolyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N*-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)leucyl-*N'*-[(3S)-2-(acétyloxy)-tétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- 10 - *N*²-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)lysyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N*-(10H-phénothiazin-2-ylacétyl)-L-leucyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- 15 - *O*-(tert-butyl)-*N*-(10H-phénothiazin-2-ylacétyl)-L-séryl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N*-(10H-phénothiazin-2-ylacétyl)-L-alanyl-3-cyclohexyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-alaninamide ;
- *N*-(10H-phénothiazin-2-ylacétyl)-L-leucyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- 20 - *O*-(tert-butyl)-*N*-(10H-phénothiazin-2-ylacétyl)-L-séryl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N*-(10H-phénothiazin-2-ylacétyl)-L-alanyl-3-cyclohexyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-alaninamide ;
- 25 - *N*-[3-(10H-phénothiazin-2-yl)propanoyl]-L-leucyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N*-[3-(10H-phénothiazin-2-yl)propanoyl]-L-leucyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-leucyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- 30 - *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-glycyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;

- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-alanyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-valyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- 5 - *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-β-alanyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N*-méthyl-*N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]glycyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-D-valyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- 10 - 3-méthyl-*N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-valyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-*N*²-((2S)-2-{{(10H-phénothiazin-2-yloxy)-acétyl}amino}butanoyl)-L-leucinamide ;
- 15 - *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-norvalyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-séryl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-thréonyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- 20 - *N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-*N*²-((2S)-2-{{(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl}amino}-2-phényléthanoyl)-L-leucinamide ;
- *N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-*N*²-((2S)-2-{{(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl}amino}but-3-enoyl)-L-leucinamide ;
- 25 - 2-méthyl-*N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]alanyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-glycyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-valinamide ;
- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-glycyl-3-cyclohexyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-alaninamide ;
- 30 - *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-glycyl-*N*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-phénylalaninamide ;

- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]glycyl-*N*²-isobutyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]glycinamide ;
- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-leucyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- 5 - *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-glycyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-alanyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-valyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- 10 - *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-β-alanyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N*-méthyl-*N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]glycyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- 15 - *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-D-valyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- 3-méthyl-*N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-valyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-*N*²-[(2S)-2-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]amino}butanoyl]-L-leucinamide ;
- 20 - *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-norvalyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-séryl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- 25 - *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-thréonyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-*N*²-[(2S)-2-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]amino}-2-phényléthanoyl]-L-leucinamide ;
- *N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-*N*²-[(2S)-2-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)-acétyl]amino}but-3-énoyl]-L-leucinamide ;
- 30 - 2-méthyl-*N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]alanyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;

- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]glycyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-valinamide ;
 - *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]glycyl-3-cyclohexyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-alaninamide ;
 - 5 - *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]glycyl-*N*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-phénylalaninamide ;
 - *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]glycyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-*N*²-isobutylglycinamide ;
 - *N*-[2-méthyl-2-(10H-phénothiazin-2-yloxy)propanoyl]glycyl-
 - 10 *N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
 - *N*-[2-méthyl-2-(10H-phénothiazin-2-yloxy)propanoyl]glycyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
 - *N*-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azépin-3-ylcarbonyl)-L-leucyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
 - 15 - *N*-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azépin-3-ylcarbonyl)-L-leucyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
 - *N*-[(5-acétyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azépin-3-yl)carbonyl]-L-leucyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
 - 2-méthyl-*N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]alanyl-
 - 20 *N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- ou un sel d'un de ces derniers.

La présente invention a également pour objet, à titre de médicaments, les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables de tels composés.

- 25 Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthanesulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils
- 30 sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, un composé de formule générale (I) telle que définie précédemment, ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé, avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

- 5 Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent être sous forme d'un solide, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des gélules, des liposomes, des suppositoires ou des patchs. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de
- 10 méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidine et la cire.

- Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs
- 15 mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

- L'invention concerne en outre l'utilisation d'un composé de formule générale (I) telle que définie précédemment, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé, pour préparer un médicament destiné à traiter toutes les pathologies caractérisées par une production excessive des ROS et / ou une activation des calpaïnes,
- 20 et en particulier les maladies et désordres choisis parmi le groupe constitué par les maladies inflammatoires et immunologiques, les maladies cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires, les troubles du système nerveux central ou périphérique, l'ostéoporose, les dystrophies musculaires, les maladies prolifératives, la cataracte, les réactions de rejet suite à des transplantations d'organes et les maladies auto-immunes et virales.

- 25 L'administration d'un médicament selon l'invention pourra se faire par voie topique, par voie orale, par voie parentérale, par injection intramusculaire, par injection sous-cutanée, par injection intra-veineuse, etc.

- La dose d'un produit selon la présente invention, à prévoir pour le traitement des maladies ou troubles mentionnés ci-dessus, varie suivant le mode d'administration, l'âge
- 30 et le poids corporel du sujet à traiter ainsi que l'état de ce dernier, et il en sera décidé en définitive par le médecin ou le vétérinaire traitant. Une telle quantité déterminée par le médecin ou le vétérinaire traitant est appelée ici "quantité thérapeutiquement efficace".

A titre indicatif, la dose d'administration envisagée pour un médicament selon l'invention est comprise entre 0,1 mg et 10 g suivant le type de composé actif utilisé.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) par les procédés décrits ci-après.

Préparation des composés de formule générale (I)

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être préparés selon la voie de
 5 synthèse représentée dans le schéma 1 ci-dessous (les composés de formule générale (I)
 dans laquelle R représente un radical alkyle Alk étant appelés les composés de formule
 générale (I)₁, ceux de formule générale (I) dans laquelle R représente un atome
 d'hydrogène étant appelés les composés de formule générale (I)₂ et ceux de formule
 10 générale (I) dans laquelle R représente -COR¹⁹ étant appelés les composés de formule
 générale (I)₃ dans la suite de l'exposé) :

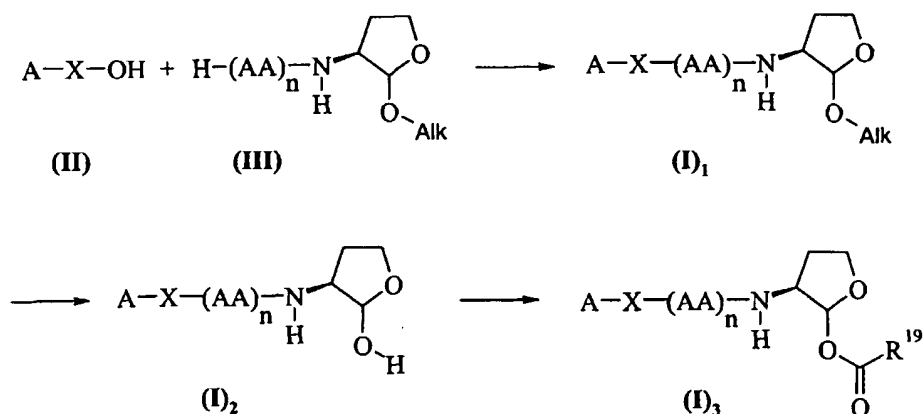


Schéma 1

Les composés de formules générales (I)₁ et (I)₂ dans lesquelles A, X, AA, n et R sont
 tels que décrits précédemment sont préparés, schéma 1, par condensation des acides de
 formule générale (II) sur les amines de formule générale (III), dans les conditions
 classiques de la synthèse peptidique (M. Bodanszky et A. Bodanszky, *The Practice of*
 15 *Peptide Synthesis*, 145 (Springer-Verlag, 1984)) dans le THF, le dichlorométhane ou le
 DMF en présence d'un réactif de couplage tels que le dicyclohexylcarbodiimide (DCC),
 le 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) (*J. Med. Chem.* (1992), 35 (23), 4464-4472) ou le
 chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC ou WSCI)
 (John Jones, *The chemical synthesis of peptides*, 54 (Clarendon Press, Oxford, 1991)) et
 20 d'une base telle que, par exemple, la triéthylamine ou la *N,N*-diisopropyléthylamine,
 pour conduire aux composés de formule générale (I)₁. La fonction hémiacétalique des
 composés de formule générale (I)₁ peut ensuite être déprotégée à l'aide d'une solution

aqueuse environ 2N d'un acide minéral, tel que par exemple, HCl ou HBr, en utilisant de l'acétone comme co-solvant. Les dérivés lactols de formule générale (I)₂ ainsi obtenus peuvent le cas échéant être acylés à l'aide, notamment, d'un anhydride d'acide (R¹⁹CO)₂O (par exemple l'anhydride acétique) en présence d'un agent d'acylation tel que la N,N-diméthyl-4-pyridinamine pour conduire aux composés de formule générale (I)₃.

Préparation des intermédiaires de formule générale (II) :

Les acides carboxyliques de formule générale (II) non commerciaux dans lesquels A, W, X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ et R⁶ sont tels que décrits ci-dessus, sont accessibles selon différentes voies synthétiques détaillées ci-après.

Lorsque X = -O-Y-CO- :

Dans ce cas, une voie de synthèse comme celle représentée dans le schéma 2 ci-après peut être utilisée.

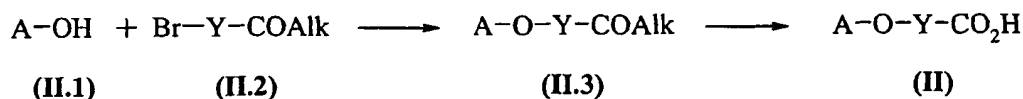


Schéma 2

Selon cette voie de synthèse, les acides de formule générale (II) dans lesquels X représente -O-Y-CO-, schéma 2, peuvent être préparés à partir, par exemple, d'hydroxyphénothiazines (*J. Med. Chem.* (1992), 35(4), 716-24) ou d'hydroxycarbazoles (*J. Chem. Soc* (1955), 3475-3477 ; *J. Med. Chem.* (1964), 7, 158-161) de formule générale (II.1). La condensation sur des halogénoesters commerciaux de formule générale (II.2) est effectuée en présence d'une base telle que, par exemple K₂CO₃ ou Cs₂CO₃, en chauffant dans un solvant polaire comme, par exemple, le THF ou le DMF, pendant au moins 5 heures. Les esters de formule générale (II.3) intermédiairement obtenus sont ensuite déprotégés (en milieu acide dans le cas des esters de *tert*-butyle ou bien par saponification pour les esters méthyliques/éthyliques) pour conduire aux acides de formule générale (II) dans laquelle X représente le groupe -O-Y-CO-.

Lorsque $X = -CO-$:

Dans ce cas, des voies de synthèse comme celles représentées dans les schémas 3 ou 4 ci-après peuvent le cas échéant être utilisées.

i) X représente $-CO-$ et W représente $-S-$, $-O-$ ou une liaison :

- 5 Lorsque X représente $-CO-$ et W représente $-S-$, $-O-$ ou une liaison, schéma 3, les acides dérivés de la phénothiazine ou du carbazole de formule générale (II) peuvent être obtenus à partir des 2-acétylphénothiazines (p.ex. *Pharmazie* (1984), 39(1), 22-3 ; *Bull. Soc. Chim.* (1968), (7), 2832-42, *Pharmazie* (1966), 21(11), 645-9) ou des 2-acétylcarbazoles (p.ex. *Heterocycles* (1994), 39(2), 833-45 ; *J. Indian Chem. Soc.* (1985), 62(7), 534-6 ; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* (1985), (2), 86-7) de formule
- 10 générale (II.4) qui sont N-acétylés à l'aide du chlorure d'acétyle, par chauffage à reflux dans du toluène, pour conduire aux intermédiaires (II.5) (*J. Med. Chem.* (1998), 41(2), 148-156). Les intermédiaires (II.5) ainsi obtenus sont successivement traités par un
- 15 soude aqueuse, à 100 °C, pour conduire aux acides carboxyliques de formule générale (II).

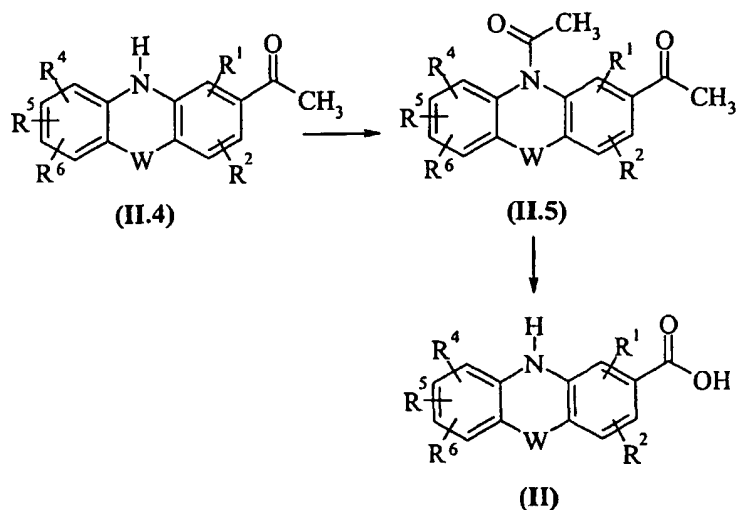


Schéma 3

ii) X représente $-CO-$ et W représente $-CH_2-CH_2-$ ou $-CH=CH-$:

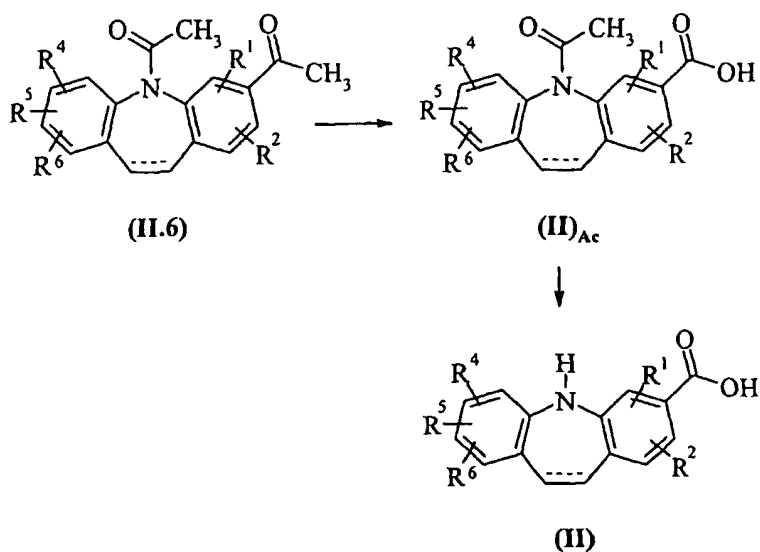


Schéma 4

Lorsque X représente $-CO-$ et W représente $-CH_2-CH_2-$ ou $-CH=CH-$, schéma 4, les acides de formule générale (II)_{Ac} ou (II) peuvent être préparés à partir des dérivés di-acétylés de formule générale (II.6) (p.ex. *J. Chem. Soc.* (1973), 859-863). Comme

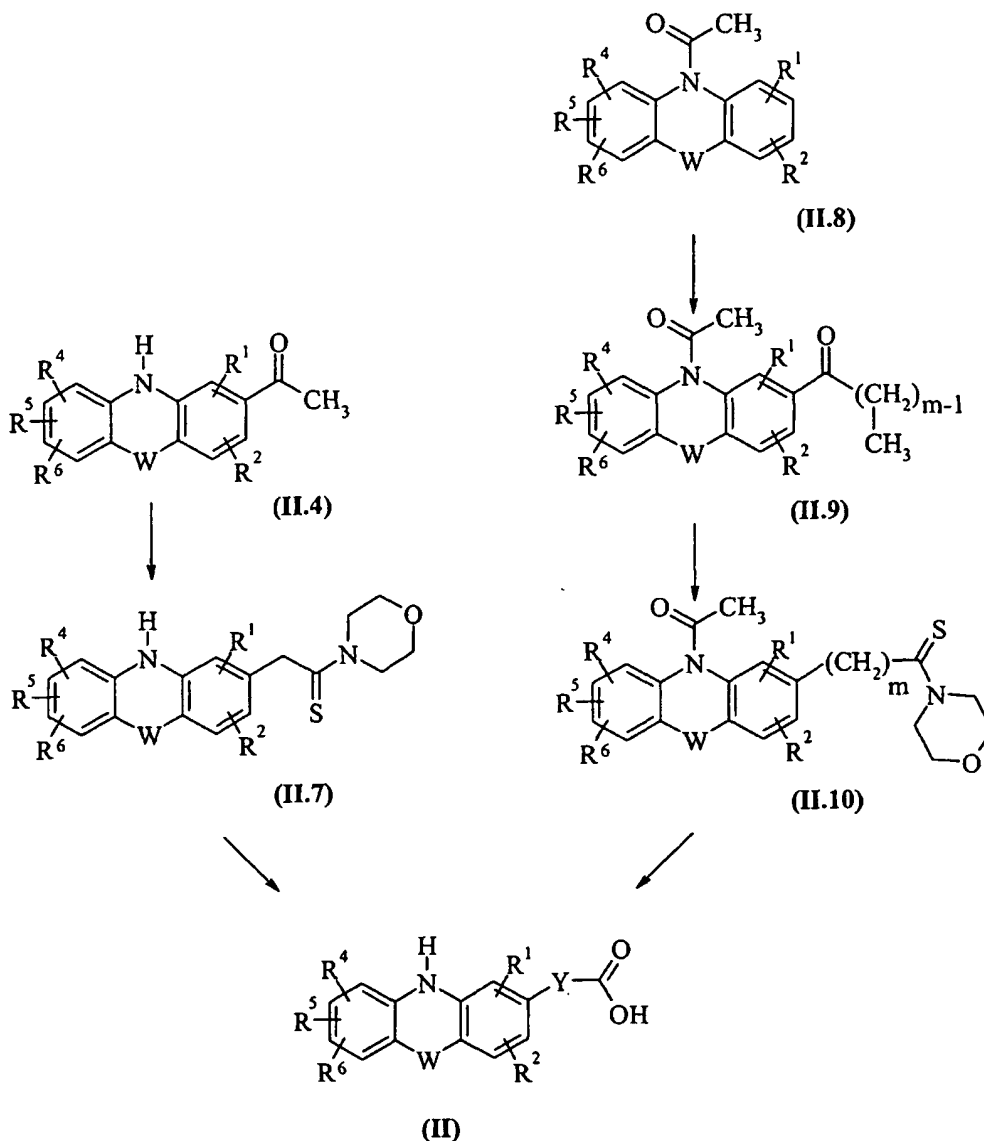
5 dans le cas des phénothiazines (schéma 3), l'oxydation de l'acétyle est effectuée à l'aide d'iode et de pyridine poursuivie par une hydrolyse dans la soude aqueuse, à chaud. Les composé de formule générale (II)_{Ac} ainsi obtenus (qui sont des composés de formule générale (II) dans lesquels R^3 représente un groupe acétyle) peuvent éventuellement

10 subir un traitement supplémentaire en présence de potasse aqueuse, à reflux, pendant un temps de préférence compris entre 15 et 36 heures pour conduire aux acides carboxyliques de formule générale (II).

Lorsque $X = -Y-CO-$:

Pour $X = -Y-CO-$, deux voies synthétiques représentées dans le schéma 5 ci-après permettent d'accéder aux acides carboxyliques de formule générale (II), selon la

15 disponibilité des réactifs de départ.

**Schéma 5**

Dans le cas des 2-acétylphénothiazines ($W = -S-$) ou 2-acétylcarbazoles (W représente une liaison) de formule générale (II.4), précédemment décrits, la conversion en acide carboxylique de formule générale (II) est effectuée (partie gauche du schéma 5) par une réaction d'homologation de type Willgerodt-Kindler (*Synthesis* (1975), 358-375). Le

5 chauffage des intermédiaires de formule générale (II.4) en présence de soufre et de morpholine conduit à la formation des thiocarboxamides de formule générale (II.7) (demandes de brevet allemand DE 2702714 et DE 1910291) qui sont convertis par hydrolyse en acides carboxyliques de formule générale (II).

Alternativement (partie droite du schéma 5), lorsque W représente -S- ou une liaison et m est un entier supérieur à 1, ou bien lorsque W représente -CH₂-CH₂- ou -CH=CH- et m est un entier supérieur ou égal à 1, la synthèse des acides carboxyliques de formule générale (II) débute par l'acylation du noyau aromatique des intermédiaires de formule générale (II.8) par un chlorure d'acide dans CS₂, selon les conditions de la réaction de Friedel-Crafts (*J. Amer. Chem. Soc.* (1946), **68**, 2673-78 ; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1973), 859-861). Les intermédiaires acylés de formule générale (II.9) sont ensuite convertis en dérivés thiocarboxamides de formule générale (II.10), par la réaction de Willgerodt-Kindler, et finalement en acides carboxyliques de formule générale (II) selon la séquence chimique précédemment décrite.

Préparation des intermédiaires de formule générale (III) :

Les dérivés amino-lactols de formule générale (III), dans lesquels AA, R et n sont tels que décrits ci-dessus, sont accessibles en utilisant la voie de préparation représentée dans le schéma 6 ci-après. Cette méthode permet de préparer les composés de formule générale (III) dans lesquels n = 2 (ci-après les composés de formule générale (III)₂) et les composés de formule générale (III) dans lesquels n = 3 (ci-après les composés de formule générale (III)₃).

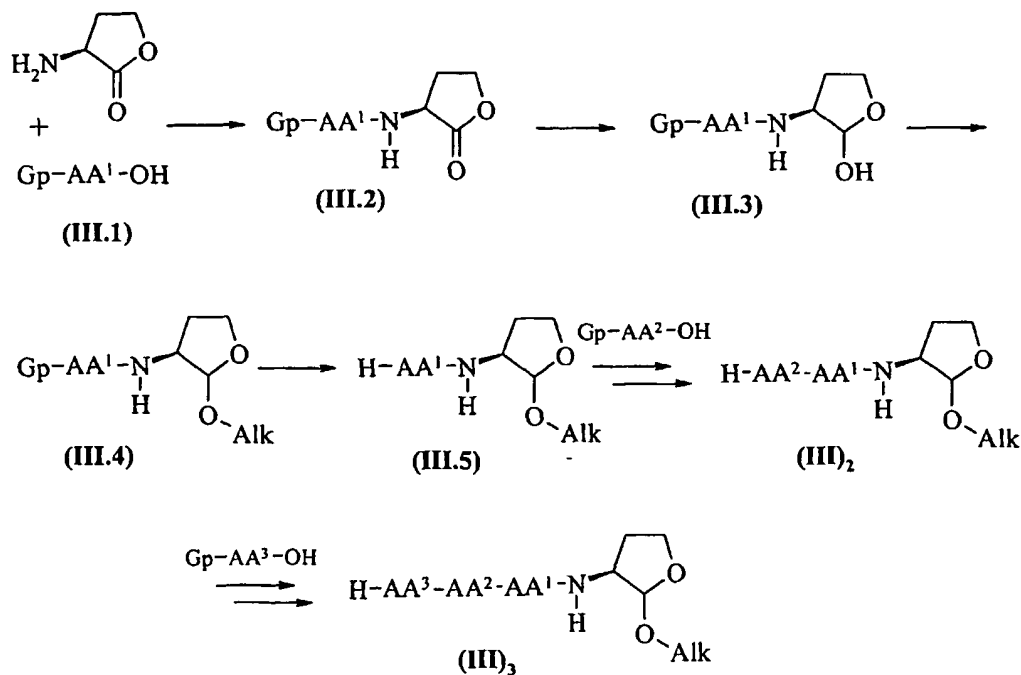
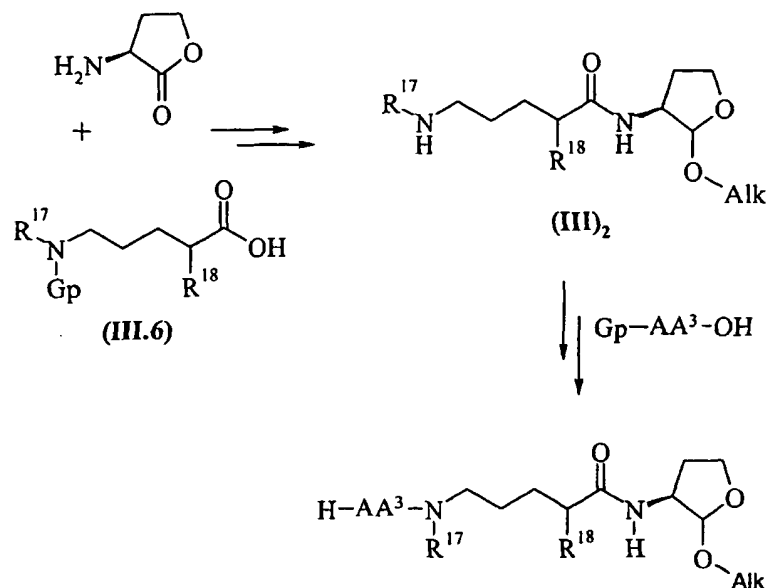


Schéma 6

Les dérivés d'amino-butyrolactone de formule générale (III.2) sont obtenus par condensation des aminoacides protégés de formule générale (III.1), dans laquelle AA¹ est un radical d'acide aminé AA tel que précédemment défini dans la formule générale (I) et Gp est un groupe protecteur tel que, par exemple, un carbamate de benzyle ou de *tert*-butyle, sur la (S)- α -aminobutyrolactone dans les conditions classiques de la synthèse peptidique pour conduire aux carboxamides intermédiaires de formule générale (III.2). La lactone est ensuite réduite en lactol à l'aide d'un agent réducteur tel que, par exemple, l'hydruire de diisobutylaluminium (DIBAL), dans un solvant inerte tel que, par exemple, THF ou CH₂Cl₂, à une température de préférence inférieure à -50 °C, par exemple à environ -78° C. La fonction hémiacétalique des dérivés lactols de formule générale (III.3) est ensuite protégée en milieu alcoolique, par exemple dans du méthanol, à l'aide d'un acide fort tel que, par exemple, l'acide trifluoroacétique, pour conduire aux acétals de formule générale (III.4). La fonction amine des dérivés d'amino-acétals de formule générale (III.4) est ensuite déprotégée selon des méthodes décrites dans la littérature (T.W. Greene et P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second edition (Wiley-Interscience, 1991)). Les intermédiaires de formule générale (III.5) sont ensuite soumis à un ou deux cycles d'élongation-déprotection successifs de la chaîne peptidique, comme précédemment décrit, pour obtenir les dérivés di- (n = 2) ou tri-peptidiques (n = 3) de formules générales respectives (III)₂ et (III)₃.

Dans le cas particulier où le groupe (AA²-AA¹) ou le groupe (AA³-AA²) est remplacé par un carbapeptide de formule générale -NR¹⁷-(CH₂)₃-CH(R¹⁸)-CO-, les dérivés de formule générale (III)₂ et (III)₃ peuvent être obtenus selon une stratégie de synthèse peptidique analogue à celle décrite précédemment représentée dans le schéma 7 ci-après (dans lequel est uniquement représentée la situation où le groupe (AA²-AA¹) est remplacé par un carbapeptide – une méthode de préparation analogue pourra être utilisée pour le cas où le groupe (AA³-AA²) est remplacé par un carbapeptide).

Schéma 7

Les carbapeptides de formule générale (III.6) sont, quant à eux, accessibles à partir de méthodes décrites dans la littérature (p. ex. *Int. J. Peptide Protein Res.* (1992), **39**, 273-277).

A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

EXEMPLES

Exemple 1 : *N*-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)-L-leucyl-L-leucyl-*N*¹-[(3*S*)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

1.1) *N*²-[(benzyloxy)carbonyl]-*N*¹-[(3*S*)-2-oxotétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

- 5 On dissout, dans 60 ml de DMF anhydre, 3,51 g (13,25 mmol) de Cbz-L-Leucine, 2,41 g (1 éq.) de bromhydrate de (*S*)-2-amino-4-butyrolactone, 1,97 g de HOBT (1,1 éq.) et 5,59 g (2,2 éq.) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC) puis on ajoute 7,64 ml (3,3 éq.) de *N,N*-diisopropyléthylamine. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à 20 °C
- 10 avant d'être versé dans 200 ml d'un mélange 1/1 d'acétate d'éthyle/eau. Après agitation et décantation, la solution organique est lavée successivement avec 100 ml d'une solution saturée de NaHCO₃, 50 ml d'eau, 100 ml d'une solution 1*M* d'acide citrique et finalement 100 ml d'une solution de saumure. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec sous vide. L'huile obtenue est lavée à l'aide
- 15 d'isopentane et cristallisée ensuite dans un mélange dichlorométhane/isopentane. On obtient un solide blanc avec un rendement de 68%. Point de fusion : 130-131 °C.

1.2) *N*²-[(benzyloxy)carbonyl]-*N*¹-[(3*S*)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

- Sous argon, dans un tricol contenant 60 ml de dichlorométhane anhydre, on dissout
- 20 1,24 g (3,56 mmol) de l'intermédiaire 1.1. L'ensemble est refroidi à -60 °C avant l'addition, goutte-à-goutte, de 10,7 ml (3 éq.) d'une solution 1*M* de DIBAL dans le dichlorométhane. A la fin de l'addition, le bain réfrigérant est enlevé et l'agitation est maintenue pendant 15 minutes supplémentaires. Le milieu réactionnel est alors versé, avec précaution, dans 100 ml d'une solution de sel de Rochelle à 20%. Après 2 heures
- 25 d'agitation vigoureuse, 100 ml de dichlorométhane sont ajoutés et le tout est versé dans une ampoule à décanter. La phase organique est récupérée et lavée avec 50 ml d'eau et 50 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de sodium et filtration, la solution organique est concentrée à sec sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane en proportions de 1/1 jusqu'à 8/2).
- 30 On obtient un solide blanc avec un rendement de 72%. Point de fusion : 48-49 °C.

1.3) N^2 -[(benzyloxy)carbonyl]- N^1 -[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-
L-leucinamide :

- On ajoute, goutte-à-goutte à 20 °C, un excès d'acide trifluoroacétique (5 ml) à une solution de 0,82 g (2,34 mmol) de l'intermédiaire 1.2 dans 50 ml de méthanol.
- 5 L'agitation est maintenue 15 heures à 20 °C. Le mélange réactionnel est ensuite partiellement concentré sous vide et repris dans 50 ml de dichlorométhane. La solution organique est lavée successivement avec 50 ml d'une solution saturée de NaHCO_3 , 50 ml d'eau et 50 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de sodium, filtration et concentration sous vide, le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice
- 10 (éluant : acétate d'éthyle/heptane en proportions de 1/1 jusqu'à 7/3). On obtient un solide blanc avec un rendement de 80%. Point de fusion : 112-113 °C.

1.4) N^1 -[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-*L-leucinamide* :

- Dans un réacteur en inox contenant 60 ml de méthanol, on introduit 2 g (5,5 mmol) de l'intermédiaire 1.3 et 600 mg de Pd/C à 10%. Le mélange est agité sous 2 atm. de
- 15 pression d'hydrogène pendant 1 heure. Après filtration du catalyseur, le méthanol est évaporé sous vide. Le résidu huileux obtenu (1,20 g ; 94%) est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

1.5) N -[(benzyloxy)carbonyl]-*L-leucyl*- N^1 -[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-
L-leucinamide :

- 20 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse de l'intermédiaire 1.1, l'intermédiaire 1.4 remplaçant le bromhydrate de (S)-2-amino-4-butyrolactone. Le produit de la réaction est purifié sur une colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane 7/3). On obtient 1,04 g d'un solide blanc avec un rendement de 69%. Point de fusion : 76-77 °C.

25 1.6) *L-leucyl*- N^1 -[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-*L-leucinamide* :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse de l'intermédiaire 1.4, l'intermédiaire 1.5 remplaçant l'intermédiaire 1.3. Le produit de la réaction est utilisé sans purification supplémentaire. On obtient 0,74 g d'une mousse incolore avec un rendement de 96%.

30 1.7) N -[(benzyloxy)carbonyl]-*L-leucyl*-*L-leucyl*- N^1 -[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-*L-leucinamide* :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse de l'intermédiaire 1.1, l'intermédiaire 1.6 remplaçant le bromhydrate de (S)-2-amino-

4-butyrolactone. Le produit de la réaction est cristallisé dans un mélange acétate d'éthyle/isopentane. On obtient 0,96 g d'un solide blanc avec un rendement de 77%. Point de fusion : 210-212 °C.

1.8) *L-leucyl-L-leucyl-N'-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide* :

- 5 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse de l'intermédiaire 1.4, l'intermédiaire 1.7 remplaçant l'intermédiaire 1.3. On obtient 0,74 g d'un solide blanc avec un rendement quantitatif. Point de fusion : 187-188 °C.

1.9) *1-(10-acétyl-10H-phénothiazin-2-yl)éthanone* :

- 10 Dans un ballon de 500 ml contenant 150 ml de toluène, on introduit 30 g (0,118 mol) de 2-acétylphénothiazine et 9,28 g (1 éq.) de chlorure d'acétyle. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 45 minutes avant l'introduction d'une nouvelle portion de 4,6 g (0,5 éq.) de chlorure d'acétyle. L'agitation est maintenue sous chauffage à reflux pendant 2 heures supplémentaires. Le milieu réactionnel est ensuite versé sur environ 200 g de glace. Après agitation, la phase organique est décantée et lavée successivement
15 avec 100 ml d'eau et 100 ml de saumure. La solution organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec à l'aide d'un évaporateur rotatif. On obtient un solide jaune (33 g ; 100%) qui est utilisé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

1.10) *acide 10H-phénothiazine-2-carboxylique* :

- 20 On dissout 24 g (0,084 mol) de l'intermédiaire 1.9 dans 55 ml de pyridine. Après addition de 20,32 g (1 éq.) d'iode, le mélange réactionnel est chauffé à 100 °C pendant 15 minutes. L'agitation est ensuite maintenue 20 heures supplémentaires à 20 °C avant concentration à sec à l'aide d'un évaporateur rotatif. Au résidu d'évaporation ainsi obtenu, on ajoute 100 ml d'eau suivi de 15 g (4,46 éq.) de NaOH en pastilles. Ce
25 mélange est ensuite chauffé à 100 °C pendant 1 heure. Après refroidissement à l'aide d'un bain de glace, le mélange réactionnel est lavé par 100 ml d'acétate d'éthyle. La solution aqueuse est ensuite acidifiée à l'aide de 50 ml d'une solution aqueuse 12N de HCl, un précipité abondant apparaît. Celui-ci est filtré sur Büchner, lavé à l'aide d'éthanol et séché sous vide à 75 °C.
- 30 Une portion supplémentaire du produit attendu peut être récupérée à partir du filtrat acide. Celui-ci est extrait à l'aide de 2 fois 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée avec 50 ml d'eau suivi de 50 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de sodium, la solution organique est concentrée à sec sous vide. La quantité totale recueillie est de 16,8 g sous la forme d'un solide jaune avec un rendement global
35 de 82%. Point de fusion : > 235 °C.

1.11) *N*-(10*H*-phénothiazin-2-ylcarbonyl)-*L*-leucyl-*L*-leucyl-*N*¹-[(3*S*)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-*L*-leucinamide :

Le protocole expérimental de cette condensation peptidique est le même que celui décrit pour la synthèse de l'intermédiaire 1.1, en utilisant cette fois l'acide
5 10*H*-phénothiazine-2-carboxylique (intermédiaire 1.10) et le *L*-leucyl-*L*-leucyl-*N*¹-[(3*S*)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-*L*-leucinamide (intermédiaire 1.8). Le produit de la réaction est purifié par chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane en proportions de 7/3 jusqu'à 1/1). On obtient 228 mg d'un solide jaune avec un rendement de 21%. Point de fusion : 164-165 °C.

10 **Exemple 2 :** *N*-(10*H*-phénothiazin-2-ylcarbonyl)-*L*-leucyl-*L*-leucyl-*N*¹-[(3*S*)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-*L*-leucinamide :

Dans un ballon contenant 12 ml d'acétone, on dissout 228 mg (0,33 mmol) du composé de l'exemple 1. On ajoute ensuite, à 20 °C, goutte-à-goutte, 2 ml d'une solution aqueuse de HCl 2*N*. L'agitation est maintenue pendant 6 h 30. Le milieu réactionnel est ensuite
15 concentré à sec et le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane 9/1). On obtient 49 mg d'un solide jaune avec un rendement de 22%. Point de fusion : 174-176 °C.

Les composés des exemples 3 à 6 ont été préparés selon la même stratégie de synthèse que celle décrite pour le composé de l'exemple 1 à partir des intermédiaires 1.4, 1.6 et
20 *1.10 et des aminoacides protégés commerciaux appropriés.*

Exemple 3 : *N*-(10*H*-phénothiazin-2-ylcarbonyl)glycyl-*N*¹-[(3*S*)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-*L*-leucinamide :

Solide jaune.

Exemple 4 : *N*-(10*H*-phénothiazin-2-ylcarbonyl)leucyl-*N*¹-[(3*S*)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-*L*-leucinamide :
25

Solide jaune. Point de fusion : 180-180,5 °C.

Exemple 5 : *N*⁶-[(benzyloxy)carbonyl]-*N*²-(10*H*-phénothiazin-2-ylcarbonyl)lysyl-*N*¹-[(3*S*)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-*L*-leucinamide :

Solide jaune. Point de fusion : 102-103 °C.

**Exemple 6 : 1-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)-L-prolyl-
N'-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :**

Solide jaune. Point de fusion : 243-243,5 °C.

5 Les composés des exemples 7, 8, 9 et 10 ont été préparés selon le protocole expérimental décrit pour le composé de l'exemple 2 à partir des composés des exemples 3, 4, 5 et 6 respectivement.

**Exemple 7 : N-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)glycyl-
N'-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :**

Solide jaune. Point de fusion : 126-126,5 °C.

10 **Exemple 8 : N-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)leucyl-
N'-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :**

Solide jaune-vert. Point de fusion : 144-144,5 °C.

**Exemple 9 : N'-[(benzyloxy)carbonyl]-N²-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)lysyl-
N'-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :**

15 Solide jaune. Point de fusion : 109-109,5 °C.

**Exemple 10 : 1-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)-L-prolyl-
N'-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :**

Solide jaune pâle. Point de fusion : 144,5-145 °C.

20 **Exemple 11 : N-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)leucyl-N'-[(3S)-2-(acétyloxy)-
tétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :**

A une solution de 366 mg (0,66 mmol) du composé de l'exemple 8 dans 6 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,62 ml (10 éq.) d'anhydride acétique et 40 mg (0,5 éq.) de 4-diméthylaminopyridine. Le mélange est agité pendant 4 heures à 20 °C. La solution est ensuite diluée par 20 ml de dichlorométhane et 20 ml d'une solution saturée de
25 NaHCO₃. Après agitation et décantation, la phase organique est lavée par 20 ml de saumure. La solution organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant : heptane/AcOEt : 4/6 jusqu'à 0/1). Les fractions pures sont collectées et

concentrées sous vide. Le produit est cristallisé dans un mélange dichlorométhane/isopentane. Les cristaux sont filtrés, rincés à l'isopentane et séchés. On obtient 180 mg d'un solide jaune pâle avec un rendement de 56%. Point de fusion : 121-122 °C.

5 **Exemple 12 : trifluoroacétate de N^2 -(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)lysyl- N^1 -[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :**

On dissout 0,5 g (0,7 mmole) du composé de l'exemple 9 dans 5 ml d'acide acétique. Après refroidissement à l'aide d'un bain de glace, on ajoute goutte-à-goutte 5 ml d'une solution aqueuse à 33% de HBr. Après 4 heures d'agitation à 20 °C, le mélange
10 réactionnel est concentré à sec et le résidu d'évaporation est purifié par HPLC préparative au moyen d'une colonne C18, 5 μ m (éluant : THF/H₂O/TFA : 40/60/0,02). Après lyophilisation, on obtient 100 mg d'un solide beige avec un rendement de 21%.

Exemple 13 : N -(10H-phénothiazin-2-ylacétyl)-L-leucyl- N^1 -[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

15 13.1) *2-(2-morpholin-4-yl-2-thioxoéthyl)-10H-phénothiazine :*

Le protocole expérimental pour la préparation de cet intermédiaire est inspiré d'une synthèse décrite dans la demande de brevet allemand DE 2 702 714. Dans un tricol équipé d'un thermomètre, d'un réfrigérant et d'une sortie de gaz plongeant successivement dans un piège de soude 2N et un piège d'une solution concentrée de permanganate de potassium, on introduit 24,13 g (0,1 mol) de 2-acétylphénothiazine,
20 5,13 g (1,6 éq.) de soufre et 39 ml (4,5 éq.) de morpholine. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux (température interne = 119 °C) pendant 15 heures. Après refroidissement, cette solution brune est versée, sous agitation, dans 300 ml d'éthanol absolu. Le mélange est stocké 1 heure à 4 °C pour initier la cristallisation et ensuite une
25 nuit à -18 °C. Le solide obtenu est alors filtré et rincé à l'aide d'éthanol froid et d'heptane. Après séchage, on obtient 27 g d'un solide orange avec un rendement de 79%.

13.2) *acide 10H-phénothiazin-2-ylacétique :*

Dans un tricol équipé comme précédemment décrit, on introduit 31,23 g (91,2 mmol) de l'intermédiaire 13.1, 36 g (6 éq.) de potasse à 85% et 350 ml d'éthanol absolu. Le
30 mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 15 heures. Après refroidissement, ce mélange est concentré de moitié sous vide et ensuite versé dans 650 ml d'eau. Sous agitation, on ajoute de l'acide sulfurique concentré jusqu'à pH 1 et ensuite l'ensemble

est porté à 80 °C. Après 2 heures de chauffage, le mélange est refroidi, le précipité est filtré et rincé par 4 fois 40 ml d'eau. Le solide ainsi obtenu est dissous dans de l'acétone et filtré pour éliminer un insoluble. Le filtrat est alors concentré à sec sous vide pour conduire à une poudre jaune pâle (15,67 g) avec un rendement de 67%. Point de fusion : 201,5-202 °C.

13.3) *N-(10H-phénothiazin-2-ylacétyl)-L-leucyl-N'-(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide* :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'étape 1.11 de l'exemple 1, à partir des intermédiaires 1.6 et 13.2. Solide beige. Point de fusion : 216-216,5 °C.

Exemple 14 : *O*-(tert-butyl)-N-(10H-phénothiazin-2-ylacétyl)-L-séryl-N'-(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

14.1) *O*-(tert-butyl)-L-séryl-N'-(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

Cet intermédiaire a été préparé en 2 étapes selon les protocoles expérimentaux décrits pour la synthèse des intermédiaires 1.5 et 1.6, à partir de l'intermédiaire 1.4 et de la Cbz-L-sérine(tBu) commerciale. On obtient une huile incolore.

14.2) *O*-(tert-butyl)-N-(10H-phénothiazin-2-ylacétyl)-L-séryl-N'-(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'étape 1.11 de l'exemple 1, à partir des intermédiaires 14.1 et 13.2. Solide blanc. Point de fusion : 179-180 °C.

Exemple 15 : *N*-(10H-phénothiazin-2-ylacétyl)-L-alanyl-3-cyclohexyl-N'-(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-alaninamide :

15.1) 3-cyclohexyl-N'-(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-alaninamide :

Cet intermédiaire a été préparé en 4 étapes selon les protocoles expérimentaux décrits pour les étapes 1.1 à 1.4 de l'exemple 1, à partir du bromhydrate de (S)-2-amino-4-butyrolactone et de la Cbz-3-cyclohexyl-L-alanine, commerciaux. On obtient une huile incolore.

15.2) *L-alanyl-3-cyclohexyl-N¹-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-alaninamide* :

Cet intermédiaire a été préparé en 2 étapes selon les protocoles expérimentaux décrits pour la synthèse des intermédiaires 1.5 et 1.6, à partir de l'intermédiaire 15.1 et de la Cbz-L-alanine.

5 15.3) *N-(10H-phénothiazin-2-ylacétyl)-L-alanyl-3-cyclohexyl-N¹-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-alaninamide* :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'étape 1.11 de l'exemple 1, à partir des intermédiaires 15.2 et 13.2. On obtient un solide beige. Point de fusion : 225-226 °C.

- 10 Les composés des exemples 16, 17 et 18 ont été préparés selon le protocole expérimental décrit pour le composé de l'exemple 2 à partir des composés des exemples 13, 14 et 15 respectivement.

Exemple 16 : *N-(10H-phénothiazin-2-ylacétyl)-L-leucyl-N¹-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide* :

- 15 Solide beige. Point de fusion : 168-168,5 °C.

Exemple 17 : *O-(tert-butyl)-N-(10H-phénothiazin-2-ylacétyl)-L-séryl-N¹-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide* :

Solide beige clair. Point de fusion : 135-136 °C.

20 **Exemple 18 :** *N-(10H-phénothiazin-2-ylacétyl)-L-alanyl-3-cyclohexyl-N¹-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-alaninamide* :

Solide blanc. Point de fusion : 215-217 °C.

Exemple 19 : *N-[3-(10H-phénothiazin-2-yl)propanoyl]-L-leucyl-N¹-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide* :

19.1) *10-acétyl-10H-phénothiazine* :

- 25 Dans un ballon de 500 ml contenant 200 ml de toluène, on ajoute 20 g (0,1 mol) de phénothiazine suivi de 14,3 ml (2 éq.) de chlorure d'acétyle. Le mélange réactionnel hétérogène est agité pendant 1 heure à 50 °C. Après concentration à sec, le précipité est

repris dans un minimum d'isopentane et filtré. Après séchage on obtient 24 g d'un solide beige avec un rendement quantitatif. Point de fusion : 210-211 °C.

19.2) *1-(10-acétyl-10H-phénothiazin-2-yl)propan-1-one* :

Dans un ballon multicol équipé d'un agitateur mécanique, d'une arrivée d'argon, d'un réfrigérant et d'une ampoule à addition, on introduit 150 ml de CS₂ suivi de 24 g de l'intermédiaire 19.1. A cette suspension, agitée vigoureusement, on ajoute, goutte-à-goutte, 10,4 ml (1,2 éq.) de chlorure de propionyle suivi de 50 g (4 éq.) de AlCl₃ en une portion, à l'aide d'un entonnoir à solide. L'entonnoir est immédiatement rincé avec 50 ml supplémentaires de CS₂. Tout en agitant vigoureusement, le mélange est chauffé à 55 °C pendant 2 heures. L'ensemble est ensuite refroidi avec un bain de glace et le CS₂ est éliminé à l'aide d'une canule. L'hydrolyse du mélange réactionnel débute par l'addition progressive de petits morceaux de glace et quand la réaction est moins virulente l'hydrolyse est achevée à l'aide d'eau froide. L'ensemble est finalement dilué à l'aide de 300 ml d'acétate d'éthyle et transféré dans une ampoule à décantier. La solution organique est décantée, lavée par 2 fois 100 ml d'eau et 100 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de sodium, filtration et concentration à sec sous vide, le résidu obtenu est trituré dans de l'isopentane. Ce solide est alors filtré et rincé par un minimum d'isopentane. On obtient 13,2 g d'un solide blanc avec un rendement de 45%. Point de fusion : 146,5-147 °C.

19.3) *acide 3-(10H-phénothiazin-2-yl)propanoïque* :

Les protocoles expérimentaux utilisés sont les mêmes que ceux décrits pour les synthèses des intermédiaires 13.1 et 13.2. A partir de 6 g de l'intermédiaire 19.2, on obtient 2 g d'un solide brun avec un rendement global (2 étapes) de 33%. Ce composé (pureté de 80%) est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

19.4) *N-[3-(10H-phénothiazin-2-yl)propanoyl]-L-leucyl-N'-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide* :

Cet exemple a été préparé selon la même stratégie de synthèse que celle décrite pour l'étape 1.11 de l'exemple 1 à partir des intermédiaires 1.6 et 19.3. Solide jaune. Point de fusion : 215-216 °C.

**Exemple 20 : *N*-[3-(10H-phénothiazin-2-yl)propanoyl]-L-leucyl-
N'-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour le composé de l'exemple 2, en partant du composé de l'exemple 19. Solide beige clair. Point de fusion : 212-213 °C.

**Exemple 21 : *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-leucyl-
N'-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :**

21.1) 10H-phénothiazin-2-ol :

On chauffe à 170 °C pendant 15 heures un mélange de 25 g (109 mmol) de 2-méthoxyphénothiazine et de 60 g (4,8 éq.) de chlorure de pyridinium. Après refroidissement à une température d'environ 80 °C, la solution brune obtenue est diluée avec 200 ml d'acétate d'éthyle. L'agitation est maintenue 30 minutes avant de verser le mélange réactionnel dans 200 ml d'eau. Après agitation et décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée à sec, sous vide. Le solide verdâtre obtenu est recristallisé dans 700 ml de toluène bouillant. Un insoluble est éliminé par filtration, le filtrat cristallise spontanément pendant la nuit. Les cristaux sont collectés par filtration et rincés à l'aide d'isopentane. Après séchage, on obtient 12,43 g d'un solide gris avec un rendement de 53%. Point de fusion : 207-208 °C.

21.2) (10H-phénothiazin-2-yloxy)acétate de tert-butyle :

Dans un ballon de 100 ml, on dissout 1 g (4,6 mmol) de l'intermédiaire 21.1 et 1,40 ml (2 éq.) de bromoacétate de tertiobutyle dans 25 ml de THF. A cette solution, on ajoute 1,93 g (3 éq.) de K₂CO₃ et le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 15 heures. Après refroidissement, on ajoute 50 ml d'eau et 50 ml de dichlorométhane. La phase organique est décantée, lavée par 50 ml d'eau et 50 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de sodium, filtration et concentration sous vide, le résidu obtenu est purifié sur une colonne de silice, éluant acétate d'éthyle/heptane (2/8). On obtient 940 mg d'un solide crème avec un rendement de 70%.

21.3) acide (10H-phénothiazin-2-yloxy)acétique :

On dissout 935 mg (2,8 mmol) de l'intermédiaire 21.2 dans 9 ml de dichlorométhane. Le mélange est refroidi à 0 °C avant l'addition, goutte-à-goutte, de 2,19 ml (10 éq.) d'acide trifluoroacétique. A la fin de l'addition, on laisse la température remonter à 20°C et l'agitation est maintenue pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est ensuite

concentré à sec sous vide et le résidu redilué par 50 ml d'acétate d'éthyle. La solution organique est lavée par 2 fois 25 ml d'eau suivi de 25 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de sodium, filtration et concentration à l'évaporateur rotatif, on obtient 540 mg d'un solide rosé avec un rendement de 69%. Point de fusion : 180-181 °C.

- 5 21.4) *N-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-leucyl-N'-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :*

Cet exemple a été préparé selon la même stratégie de synthèse que celle décrite pour l'étape 1.11 de l'exemple 1 à partir des intermédiaires 1.6 et 21.3. Solide beige. Point de fusion : 211,5-212 °C.

- 10 *Les composés des exemples 22 à 35 ont été préparés selon la même stratégie de synthèse que celle décrite pour le composé de l'exemple 1 à partir des intermédiaires 1.4, 21.3 et des aminoacides protégés commerciaux appropriés.*

Exemple 22 : *N-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-glycyl-N'-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :*

- 15 Solide beige. Point de fusion : 181-182 °C.

Exemple 23 : *N-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-alanyl-N'-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :*

Solide blanc. Point de fusion : 195-196 °C.

- 20 **Exemple 24 :** *N-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-valyl-N'-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :*

Solide blanc. Point de fusion : 240-241 °C.

Exemple 25 : *N-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-β-alanyl-N'-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :*

Solide brun. Point de fusion : 155-157 °C.

- 25 **Exemple 26 :** *N-méthyl-N-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]glycyl-N'-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :*

Solide rose pâle. Point de fusion : 92-95 °C.

Exemple 27 : *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-D-valyl-
N'-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

Solide beige clair. Point de fusion : 204-206 °C.

Exemple 28 : 3-méthyl-*N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-valyl-
5 *N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

Solide beige. Point de fusion : 152-153 °C.

Exemple 29 : *N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-
*N*²-(2S)-2-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)-acétyl]amino}butanoyl)-L-leucinamide :

Solide beige. Point de fusion : 164-165 °C.

10 **Exemple 30 :** *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-norvalyl-
N'-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

Solide beige. Point de fusion : 225-226 °C.

Exemple 31 : *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-séryl-*N'*-[(3S)-2-
méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

15 Solide gris.

Exemple 32 : *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-thréonyl-
N'-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

Solide jaune pâle. Point de fusion : 92-93 °C.

Exemple 33 : *N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-
20 *N*²-((2S)-2-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]amino}-2-phényléthanoyl)-
L-leucinamide :

Solide jaune pâle. Point de fusion : 215-217 °C.

Exemple 34 : *N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-
*N*²-((2S)-2-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]amino}but-3-enoyl)-L-leucinamide :

25 Solide rose pâle.

Exemple 35 : 2-méthyl-*N*-[(10*H*-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]alanyl-*N*¹-[(3*S*)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-*L*-leucinamide :

Solide rose pâle. Point de fusion : 119-120 °C.

Exemple 36 : *N*-[(10*H*-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-glycyl-*N*¹-[(3*S*)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-*L*-valinamide :

36.1) *N*¹-[(3*S*)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-*L*-valinamide :

Cet intermédiaire a été préparé en 4 étapes selon les protocoles expérimentaux décrits pour les étapes 1.1 à 1.4 de l'exemple 1, en utilisant le bromhydrate de (*S*)-2-amino-4-butyrolactone et la Cbz-*L*-valine. On obtient une huile incolore.

36.2) *N*-[(10*H*-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-glycyl-*N*¹-[(3*S*)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-*L*-valinamide :

Ce composé a été préparé en 3 étapes selon les protocoles expérimentaux décrits pour les étapes 1.5, 1.6 et 1.11 de l'exemple 1 en utilisant la Cbz-Glycine et les intermédiaires 36.1 et 21.3. On obtient un solide beige.

Exemple 37 : *N*-[(10*H*-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-glycyl-3-cyclohexyl-*N*¹-[(3*S*)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-*L*-alaninamide :

La stratégie de synthèse utilisée est la même que celle décrite pour l'étape 36.2 de l'exemple 36 en utilisant la Cbz-Glycine et les intermédiaires 15.1 et 21.3. On obtient un solide rose pâle. Point de fusion : 179-180 °C.

Exemple 38 : *N*-[(10*H*-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-glycyl-*N*-[(3*S*)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-*L*-phénylalaninamide :

38.1) *N*-[(3*S*)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-*L*-phénylalaninamide :

Cet intermédiaire a été préparé en 4 étapes selon les protocoles expérimentaux décrits pour les étapes 1.1 à 1.4 de l'exemple 1, en utilisant le bromhydrate de (*S*)-2-amino-4-butyrolactone et la Cbz-*L*-phénylalanine. On obtient une huile jaune.

38.2) *N*-[(10*H*-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-glycyl-*N*-[(3*S*)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-*L*-phénylalaninamide :

La stratégie de synthèse utilisée est la même que celle décrite pour l'étape 36.2 de l'exemple 36 en utilisant la Cbz-Glycine et les intermédiaires 38.1 et 21.3. On obtient un solide beige. Point de fusion : 203-204 °C.

Exemple 39 : *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]glycyl-*N*²-isobutyl-*N*¹-[(3*S*)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]glycinamide :

39.1) *N*²-isobutyl-*N*¹-[(3*S*)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]glycinamide :

- Cet intermédiaire a été préparé en 4 étapes selon les protocoles expérimentaux décrits pour les étapes 1.1 à 1.4 de l'exemple 1, en utilisant le bromhydrate de (*S*)-2-amino-4-butyrolactone et la Boc-*N*-isobutylglycine (*J. Med. Chem.* (2000), **43**(15), 2805-2813). On obtient une huile incolore.

39.2) *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]glycyl-*N*²-isobutyl-*N*¹-[(3*S*)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]glycinamide :

- La stratégie de synthèse utilisée est la même que celle décrite pour l'étape 36.2 de l'exemple 36, en utilisant la Cbz-Glycine et les intermédiaires 39.1 et 21.3. On obtient un solide beige. Point de fusion : 162-164 °C.

- Les composés des exemples 40 à 58 ont été préparés selon le protocole expérimental décrit pour le composé de l'exemple 2 à partir des composés des exemples 21 à 39 respectivement.*

Exemple 40 : *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-leucyl-*N*¹-[(3*S*)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

Solide beige clair. Point de fusion : 141,5-142 °C.

- Exemple 41 : *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-glycyl-*N*¹-[(3*S*)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :**

Solide rose pâle. Point de fusion : 184-186 °C.

Exemple 42 : *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-alanyl-*N*¹-[(3*S*)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

Solide beige. Point de fusion : 144-146 °C.

- Exemple 43 : *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-valyl-*N*¹-[(3*S*)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :**

Solide blanc. Point de fusion : 205-206 °C.

Exemple 44 : *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]- β -alanyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

Solide rose pâle. Point de fusion : 161-162 °C.

Exemple 45 : *N*-méthyl-*N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]glycyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

Solide beige clair. Point de fusion : 137-138 °C.

Exemple 46 : *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-D-valyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

Solide blanc. Point de fusion : 145-146 °C.

Exemple 47 : 3-méthyl-*N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-valyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

Solide blanc. Point de fusion : 157-159 °C.

Exemple 48 : *N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-*N*²-((2S)-2-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]amino}butanoyl)-L-leucinamide :

Solide beige. Point de fusion : 160-161 °C.

Exemple 49 : *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-norvalyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

Solide beige. Point de fusion : 195-196 °C.

Exemple 50 : *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-séryl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

Solide gris. Point de fusion : 128-130 °C.

Exemple 51 : *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-thréonyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

Solide blanc. Point de fusion : 195-196 °C.

Exemple 52 : *N*¹-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-*N*²-((2S)-2-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]amino)-2-phényléthanoyl)-L-leucinamide :

Solide blanc. Point de fusion : 137-138 °C.

5 **Exemple 53 :** *N*¹-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-*N*²-((2S)-2-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)-acétyl]amino}but-3-énoyl)-L-leucinamide :

Solide rose pâle. Point de fusion : 159-161 °C.

Exemple 54 : 2-méthyl-*N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]alanyl-*N*¹-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

Solide beige. Point de fusion : 138-140 °C.

Exemple 55 : *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]glycyl-*N*¹-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-valinamide :

Solide beige clair. Point de fusion : 200-201 °C.

15 **Exemple 56 :** *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]glycyl-3-cyclohexyl-*N*¹-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-alaninamide :

Solide rose pâle. Point de fusion : 212-215 °C.

Exemple 57 : *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]glycyl-*N*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-phénylalaninamide :

20 Solide jaune pâle. Point de fusion : 207-208 °C.

Exemple 58 : *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]glycyl-*N*¹-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-*N*²-isobutylglycinamide :

Solide rosé. Point de fusion : 122-124 °C.

Exemple 59 : *N*-[2-méthyl-2-(10H-phénothiazin-2-yloxy)propanoyl]glycyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

59.1) 2-méthyl-2-(10H-phénothiazin-2-yloxy)propanoate de tert-butyle :

A une solution de 1 g (4,6 mmol) de l'intermédiaire 21.1 dans 10 ml de DMF, on ajoute
5 1,93 g (3 éq.) de K₂CO₃. Le mélange réactionnel est chauffé à 60 °C avant l'addition de
1,73 ml (2 éq.) de 2-bromoisobutyrate de tertibutyle. L'ensemble est ensuite porté à
110 °C et l'agitation est maintenue à cette température pendant 6 heures. Après retour à
20 °C, le mélange est versé dans 100 ml d'eau et le produit est extrait à l'aide de 2 fois
100 ml d'acétate d'éthyle. La solution organique est finalement lavée par 100 ml de
10 saumure, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec sous vide. Le résidu
d'évaporation est purifié sur une colonne de silice, éluant : acétate
d'éthyle/heptane (1/9). On obtient 450 mg d'un solide rose pâle avec un rendement de
28%. Point de fusion : 138-140 °C.

59.2) acide 2-méthyl-2-(10H-phénothiazin-2-yloxy)propanoïque :

15 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 21.3,
l'intermédiaire 59.1 remplaçant l'intermédiaire 21.2. On obtient 254 mg d'un solide
violet avec un rendement de 67%. Point de fusion : 177-180 °C.

59.3) *N*-[2-méthyl-2-(10H-phénothiazin-2-yloxy)propanoyl]glycyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

20 La stratégie de synthèse utilisée est la même que celle décrite pour la synthèse du
composé de l'exemple 22, en utilisant la glycyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-
3-yl]-L-leucinamide (préparée de manière analogue à l'intermédiaire 1.6) et de
l'intermédiaire 59.2. Solide jaune pâle. Point de fusion : 100-104 °C.

Exemple 60 : *N*-[2-méthyl-2-(10H-phénothiazin-2-yloxy)propanoyl]glycyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

25 Le protocole expérimental est le même que celui décrit pour le composé de l'exemple 2,
en partant du composé de l'exemple 59 au lieu du composé de l'exemple 1. On obtient
un solide beige. Point de fusion : 127-128 °C.

Exemple 61 : *N*-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azépin-3-ylcarbonyl)-L-leucyl-*N'*-[(3*S*)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

61.1) *acide 5-acétyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azépine-3-carboxylique :*

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse de
5 l'intermédiaire 1.10, en utilisant la 1-(5-acétyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azépin-3-yl)ethanone (*J. Chem. Soc.* 1973, 859-863) comme produit de départ. On obtient un solide jaune pâle avec un rendement de 62%. Point de fusion : 189-189,5 °C.

61.2) *acide 10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azépine-3-carboxylique :*

Un mélange de 3,06 g (10,88 mmol) de l'intermédiaire 61.1 et de 3 g (45 mmol) de
10 KOH dans 35 ml d'éthanol est chauffé à reflux pendant 15 heures. Après refroidissement à 0°C, le milieu réactionnel est acidifié à l'aide d'HCl 2*N* jusqu'à pH = 1. Le mélange est ensuite extrait à l'aide d'acétate d'éthyle puis la solution organique est lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et finalement
15 du composé attendu et 70% de produit acétylé (intermédiaire 61.1). Le mélange est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

61.3) *N*-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azépin-3-ylcarbonyl)-L-leucyl-*N'*-[(3*S*)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

Ce composé a été préparé selon la même stratégie de synthèse que celle décrite pour le
20 composé de l'exemple 1, en utilisant les intermédiaires 1.6 et 61.2 comme produits de départ.

Exemple 62 : *N*-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azépin-3-ylcarbonyl)-L-leucyl-*N'*-[(3*S*)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

Le protocole expérimental est le même que celui décrit pour le composé de l'exemple 2
25 en utilisant le composé de l'exemple 61 comme produit de départ. On obtient un solide beige clair. Point de fusion : 142-143 °C.

Exemple 63 : *N*-[(5-acétyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azépin-3-yl)carbonyl]-L-leucyl-*N'*-[(3*S*)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

Ce composé a été préparé selon la même stratégie de synthèse que celle décrite pour le
30 composé de l'exemple 1, en utilisant les intermédiaires 1.6 et 61.1 comme produits de départ.

Exemple 64 : 2-méthyl-N-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]alanyl-N'-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide :

Le protocole expérimental est le même que celui décrit pour l'exemple 2, le composé de l'exemple 63 remplaçant le composé de l'exemple 1. On obtient un solide blanc. Point
5 de fusion : 166-167 °C.

Etude pharmacologique des composés de l'invention :

Etude des effets sur la Calpaïne I humaine

Le test consiste à mesurer l'activité de l'enzyme (enzyme purifiée à partir d'érythrocytes humains) qui est incubée dans un tampon en présence d'un substrat peptidique couplé à
10 un fluorochrome (amino-méthylcourmarine, AMC) et du calcium. L'enzyme activée par le calcium, protéolyse le substrat et libère le fragment AMC. L'AMC libéré fluoresce à 460 nm sous une excitation à 380 nm. L'activité de l'enzyme est donc proportionnelle à la quantité de fluorescence c'est à dire de fragment AMC libre. La fluorescence (380/460 nm) est mesuré à l'aide d'un fluorimètre multipuits (Victor 2, Wallac).

15 Le dosage se fait en micro-plaques 96 puits à fond transparent et paroi noires dans lesquels sont distribués 10 µl par puits de substance à tester dans du DMSO 10% , 45 µl de mélange réactionnel contenant la calpaïne I humaine à 2,2 U/ml (Calbiochem, ref: 208713), le substrat Suc Leu Tyr-AMC (Bachem, ref: I-1355) à 1,1 mM dans du tampon (Tris-HCl 110 mM; NaCl 110 mM ; EDTA 2,2 mM; EGTA 2,2 mM ;
20 mercaptoéthanol 1,1 mM). La réaction est initiée en ajoutant 45 µl de CaCl₂ 22 mM. Pour déterminer le bruit de fond, des puits témoins sans calcium sont ajoutés sur la plaque (10 µL DMSO 10 % + 45 µl de tampon avec l'enzyme et le substrat + 45 µl H₂O). Pour déterminer l'activité totale de l'enzyme des puits témoins sans produit sont ajoutés sur la plaque (10 µL DMSO 10 % + 45 µl de tampon avec l'enzyme et le
25 substrat + 45 µl de CaCl₂ 22 mM). Chaque concentration des produits (0,1 nM à 10 µM) est testée en double. Les plaques sont agitées et l'incubation a lieu dans l'obscurité pendant une heure à 25° C. La fluorescence est lue à 380/460 nm à l'aide du fluorimètre.

Les composés des exemples 2, 7 à 12, 16 à 18, 20, 40 à 53, 55 à 57, 60, 62 et 64 ont une
30 CI₅₀ inférieure ou égale à 5 µM à ce test.

Etude des effets in situ sur l'activité calpaïne dans des cellules gliales de rat (C6)

- Les cellules gliales de rat C6 sontensemencées à 25 000 cellules par puits dans des plaques à 96 puits dans du DMEM 10 % FBS. Le lendemain, les cellules qui ont adhéré sont lavées 3 fois dans du milieu DMEM sans sérum et 40 mM Hepes. Cent microlitres
- 5 de l'inhibiteur de calpaïne sont déposés dans les puits. Après une heure d'incubation à 37 °C sous une atmosphère de 5 % de CO₂, 10 µl contenant le substrat fluorescent de la calpaïne (Suc-Leu-Tyr-AMC) et la maitotoxine (Sigma, ref : M-9159), pour obtenir une concentration finale dans le puits de 100 µM et de 1 nM respectivement, sont rajoutés.
- Pour déterminer l'activité totale de l'enzyme cellulaire, des puits sans produit sont
- 10 ajoutés sur la plaque (100 µl DMSO 100ème plus 10 µl de MTX et substrat). Les bruits de fond sont déterminés en rajoutant des puits contrôles sans MTX. Chaque concentration d'inhibiteur (0,01 µM à 100 µM) est testée en triplicats. Les plaques sont agitées, la fluorescence est lue à 380/460 nm à l'aide du Victor à T zéro. L'incubation a lieu pendant une heure trente pour les cellules C6 à 30° C à l'obscurité.
- 15 Les composés des exemples 8, 9, 11, 16, 20, 40, 43 et 47 à 53 ont une CI₅₀ inférieure ou égale à 10 µM à ce test.

Etude des effets sur la peroxydation lipidique du cortex cérébral de rat

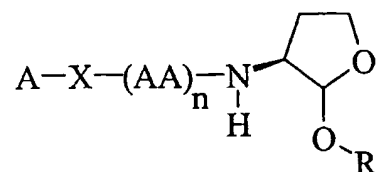
- L'activité inhibitrice des produits de l'invention est déterminée par la mesure de leurs effets sur le degré de peroxydation lipidique, déterminée par la concentration en
- 20 malondialdéhyde (MDA). Le MDA produit par la peroxydation des acides gras insaturés est un bon indice de la péroxidation lipidique (H Esterbauer and KH Cheeseman, *Meth. Enzymol.* (1990), 186, 407-421). Des rats mâles Sprague Dawley de 200 à 250 g (Charles River) ont été sacrifiés par décapitation. Le cortex cérébral est prélevé, puis homogénéisé au potter de Thomas dans du tampon Tris-HCl 20 mM,
- 25 pH = 7,4. L'homogénat est centrifugé deux fois à 50 000 g pendant 10 minutes à 4° C. Le culot est conservé à -80° C. Le jour de l'expérience, le culot est remis en suspension à la concentration de 1 g / 15 ml et centrifugé à 515 g pendant 10 minutes à 4° C. Le surnageant est utilisé immédiatement pour la détermination de la peroxydation lipidique. L'homogénat de cortex cérébral de rat (500 µl) est incubé à 37° C pendant
- 30 15 minutes en présence des composés à tester ou du solvant (10 µl). La réaction de peroxydation lipidique est initiée par l'ajout de 50 µl de FeCl₂ à 1 mM, d'EDTA à 1 mM et d'acide ascorbique à 4 mM. Après 30 minutes d'incubation à 37° C, la réaction est arrêtée par l'ajout de 50 µl d'une solution de di tertio butyl toluène hydroxylé (BHT, 0,2 %). Le MDA est quantifié à l'aide d'un test colorimétrique, en faisant réagir un
- 35 réactif chromogène (R) le N-méthyl-2-phénylindole (650 µl) avec 200 µl de

l'homogénat pendant 1 heure à 45° C. La condensation d'une molécule de MDA avec deux molécules de réactif R produit un chromophore stable dont la longueur d'onde d'absorbance maximale est égale à 586 nm. (Caldwell et coll., *European J. Pharmacol.* (1995), **285**, 203-206).

- 5 Les composés des exemples 2, 7 à 9, 11, 12, 16, 17, 20, 40 à 45, 56, 57, 60 et 62 ont une CI_{50} inférieure ou égale à 5 μM à ce test.

Revendications

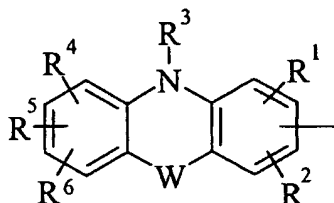
1. Composé de formule générale (I)



(I)

dans laquelle :

A représente le radical



5 dans lequel

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 et R^6 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un atome halogène, le groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR^7R^8 ,

R^7 et R^8 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-\text{COR}^9$,

10 R^9 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy,

R^3 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-\text{COR}^{10}$,

R^{10} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy, et

W représente une liaison ou un radical $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH=CH-}$, $-\text{O-}$, $-\text{S-}$ ou $-\text{NR}^{11}-$ dans lequel R^{11} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

15 X représente $-\text{CO-}$, $-\text{Y-CO-}$, $-\text{O-Y-CO-}$ ou $-\text{NR}^{12}\text{-Y-CO-}$,

Y représente un radical alkylène ou haloalkylène,

R^{12} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-\text{COR}^{13}$,

R^{13} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy,

- AA représente, à chaque fois qu'il intervient, un aminoacide naturel, un aminoacide naturel dont la chaîne latérale qui porte une fonction chimique réactive (telle qu'acide carboxylique, amine, alcool ou thiol) est protégée sous forme d'ester d'alkyle ou d'aralkyle (pour les fonctions acide), de carbamate d'alkyle, d'aralkyle ou bien de carboxamide d'alkyle ou d'aralkyle (pour les fonctions amine), sous forme d'éther d'alkyle ou d'aralkyle ou de thioéther d'alkyle ou d'aralkyle ou bien sous forme d'ester d'alkyle ou d'aralkyle (pour les fonctions alcool et thiol) ou enfin un aminoacide de formule générale $-NR^{14}-(CH_2)_p-CR^{15}R^{16}-CO-$ dans laquelle p représente 0 ou 1, R^{14} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R^{15} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R^{16} un atome d'hydrogène, un radical alkyle, haloalkyle, phényle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle ou alkényle, ou bien R^{15} et R^{16} formant avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés un carbocycle saturé de 3 à 7 atomes de carbone (et de préférence de 3 à 6 atomes de carbone),
- un groupe $-(AA)_2-$ pouvant aussi représenter un carbapeptide de formule générale $-NR^{17}-(CH_2)_3-CH(R^{18})-CO-$ dans laquelle R^{17} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R^{18} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;
- n représente 2 ou 3 ; et enfin
- R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou $-CO-R^{19}$ dans lequel R^{19} représente un radical alkyle ;
- ou sel d'un tel composé.

2. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

- ❖ R^1 , R^2 , R^4 , R^5 et R^6 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un atome halogène ou un radical alkyle, alkoxy ou NR^7R^8 ;
 - ❖ R^3 représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou un radical $-COR^9$ dans lequel R^9 représente un radical méthyle ou *tert*-butoxy ;
 - ❖ W représente une liaison ou un radical $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$ ou $-S-$;
 - ❖ X représente $-CO-$, $-Y-CO-$ ou $-O-Y-CO-$;
 - ❖ $-(AA)_n-$ contient des aminoacides choisis indépendamment parmi le groupe constitué par les aminoacides naturels, la 3-méthylvaline, la norvaline, la phénylglycine, la vinylglycine et l'acide 2-aminobutyrique ;
 - ❖ n représente 2 ; et
 - ❖ R représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ;
- ou sel d'un tel composé.

3. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

❖ R^1 , R^2 , R^4 , R^5 et R^6 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy ;

❖ R^3 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ;

5 ❖ W représente -S- ;

❖ X représente -Y-CO- ou -O-Y-CO- ;

❖ $-(AA)_n$ - représente un $-(AA^2)-(AA^1)-$ tel que AA^1 représente Leu et AA^2 représente un aminoacide choisi parmi le groupe constitué par les aminoacides naturels, la 3-méthylvaline, la norvaline, la phénylglycine, la vinylglycine et l'acide
10 2-aminobutyrique ;

❖ R représente un atome d'hydrogène ;

ou sel d'un tel composé.

4. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés suivants :

15 - *N*-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)-L-leucyl-L-leucyl-
N''-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;

- *N*-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)-L-leucyl-L-leucyl-
N''-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;

20 - *N*-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)glycyl-*N'*'-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-
L-leucinamide ;

- *N*-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)leucyl-*N'*'-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-
L-leucinamide ;

- *N*⁶-[(benzyloxy)carbonyl]-*N*²-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)lysyl-
N''-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;

25 - 1-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)-L-prolyl-*N'*'-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-
3-yl]-L-leucinamide ;

- *N*-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)glycyl-*N'*'-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-
L-leucinamide ;

30 - *N*-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)leucyl-*N'*'-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-
L-leucinamide ;

- N^6 -[(benzyloxy)carbonyl]- N^2 -(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)lysyl- N^1 -[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- 1-(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)-L-prolyl- N^1 -[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- 5 - N -(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)leucyl- N^1 -[(3S)-2-(acétyloxy)-tétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- N^2 -(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)lysyl- N^1 -[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- N -(10H-phénothiazin-2-ylacétyl)-L-leucyl- N^1 -[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- 10 - O -(tert-butyl)- N -(10H-phénothiazin-2-ylacétyl)-L-séryl- N^1 -[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- N -(10H-phénothiazin-2-ylacétyl)-L-alanyl-3-cyclohexyl- N^1 -[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-alaninamide ;
- 15 - N -(10H-phénothiazin-2-ylacétyl)-L-leucyl- N^1 -[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- O -(tert-butyl)- N -(10H-phénothiazin-2-ylacétyl)-L-séryl- N^1 -[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- N -(10H-phénothiazin-2-ylacétyl)-L-alanyl-3-cyclohexyl- N^1 -[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-alaninamide ;
- 20 - N -[3-(10H-phénothiazin-2-yl)propanoyl]-L-leucyl- N^1 -[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- N -[3-(10H-phénothiazin-2-yl)propanoyl]-L-leucyl- N^1 -[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- 25 - N -[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-leucyl- N^1 -[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- N -[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-glycyl- N^1 -[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- N -[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-alanyl- N^1 -[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- 30 - N -[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-valyl- N^1 -[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;

- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]- β -alanyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N*-méthyl-*N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]glycyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- 5 - *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-D-valyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- 3-méthyl-*N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-valyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-*N*²-((2S)-2-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)-acétyl]amino}butanoyl)-L-leucinamide ;
- 10 - *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-norvalyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-séryl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- 15 - *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-thréonyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-*N*²-((2S)-2-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]amino}-2-phényléthanoyl)-L-leucinamide ;
- *N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-*N*²-((2S)-2-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]amino}but-3-enoyl)-L-leucinamide ;
- 20 - 2-méthyl-*N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]alanyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-glycyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-valinamide ;
- 25 - *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-glycyl-3-cyclohexyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-alaninamide ;
- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-glycyl-*N*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-phénylalaninamide ;
- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]glycyl-*N*²-isobutyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]glycinamide ;
- 30 - *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-leucyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;

- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-glycyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-alanyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- 5 - *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-valyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-β-alanyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N*-méthyl-*N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]glycyl-
- 10 *N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-D-valyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- 3-méthyl-*N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-valyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- 15 - *N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-*N*²-((2S)-2-{[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]amino} butanoyl)-L-leucinamide ;
- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-norvalyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-séryl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-
- 20 3-yl]-L-leucinamide ;
- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]-L-thréonyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-*N*²-((2S)-2-{[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]amino}-2-phényléthanoyl)-L-leucinamide ;
- 25 - *N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-*N*²-((2S)-2-{[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]amino} but-3-énoyl)-L-leucinamide ;
- 2-méthyl-*N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]alanyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]glycyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-
- 30 3-yl]-L-valinamide ;
- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]glycyl-3-cyclohexyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-alaninamide ;

- *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]glycyl-*N*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-phénylalaninamide ;
 - *N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]glycyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-*N*²-isobutylglycinamide ;
 - 5 - *N*-[2-méthyl-2-(10H-phénothiazin-2-yloxy)propanoyl]glycyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
 - *N*-[2-méthyl-2-(10H-phénothiazin-2-yloxy)propanoyl]glycyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
 - *N*-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azépin-3-ylcarbonyl)-L-leucyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
 - 10 - *N*-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azépin-3-ylcarbonyl)-L-leucyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
 - *N*-[(5-acétyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azépin-3-yl)carbonyl]-L-leucyl-*N'*-[(3S)-2-méthoxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
 - 15 - 2-méthyl-*N*-[(10H-phénothiazin-2-yloxy)acétyl]alanyl-*N'*-[(3S)-2-hydroxytétrahydrofuran-3-yl]-L-leucinamide ;
- ou sel d'un de ces composés.

5. A titre de médicament, un composé de formule générale (I) selon la revendication 1 ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

- 20 6. Composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, un composé de formule générale (I) selon la revendication 1 ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

7. Utilisation d'un composé de formule générale (I) selon la revendication 1 ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé pour préparer un médicament destiné
25 à inhiber les calpaïnes.

8. Utilisation d'un composé de formule générale (I) selon la revendication 1 ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé pour préparer un médicament destiné à inhiber la peroxydation lipidique.

9. Utilisation d'un composé de formule générale (I) selon la revendication 1 ou un sel
30 pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé pour préparer un médicament destiné à inhiber les calpaïnes et la peroxydation lipidique.

10. Utilisation d'un composé de formule générale (I) selon la revendication 1 ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé pour préparer un médicament destiné à traiter les désordres et maladies choisis parmi le groupe constitué par les maladies inflammatoires et immunologiques, les maladies cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires, les troubles du système nerveux central ou périphérique, l'ostéoporose, les dystrophies musculaires, les maladies prolifératives, la cataracte, les réactions de rejet suite à des transplantations d'organes et les maladies auto-immunes et virales.